

## EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE COVID-A 19

Ivan Vasilj, Ivona Ljevak

Sveučilište u Mostaru, Fakultet zdravstvenih studija, Zrinskih Frankopana 34, 88000 Mostar, BIH

*Rad je primljen 22.03.2020. Rad je recenziran 14.04.2020. Rad je prihvaćen 19.03.2020.*

### SAŽETAK

Izbijanje koronavirusne bolesti (COVID-19) 2019. godine, uzrokovano teškim akutnim respiratornim sindromom (SARS) koronavirusom 2 (SARS-CoV-2), prema dosadašnjim podacima je prouzrokovalo smrt kod preko 250 000 ljudi i zarazilo preko 3,6 milijuna ljudi diljem svijeta. Provedene su sve znane i raspoložive mjere za smanjenje prijenosa COVID-19 infekcije s osobe na osobu, kako bi se virus stavio pod kontrolu širenje. Nebrojeno puta se naglašavalo kako bi posebnu pozornost i napore trebalo dati na zaštiti ili smanjenju prijenosa u osjetljivoj populaciji, uključujući kronične bolesnike, imunokompromitirane osobe, djecu, zdravstvene djelatnike i osobe starije životne dobi. Kao odgovor na brzo rastući broj publikacija o aktualnoj bolesti o kojoj se još uvijek ne zna mnogo, ovim člankom se želi prikazati sveobuhvatni pregled dosadašnjih relevantnih studija.

*Ključne riječi:* COVID-19, koronavirus, liječenje, transmisija, simptomi

Osoba za korespondenciju

Ivona Ljevak,

Kontakt mob: +387 63 457 324; e-mail:

ivona.ljevak@fzs.sum.ba

## UVOD

U prosincu 2019. u Wuhanu (Hubei, Kina) otkriveno je lokalno izbijanje upale pluća ili pneumonije s prvobitno nepoznatim uzrokom, a brzo je utvrđeno da ga uzrokuje novi koronavirus (1–3). Nakon identifikacije virusa i izolacije, patogen za ovu pneumoniju prvobitno je nazvan „Novi koronavirus 2019.“ (2019-nCoV) 2, da bi je Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization WHO) nakon toga službeno nazvan „Teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirus 2“ (SARS-CoV-2) (4,5). Vezivanje receptora ekspimiranih stanica domaćina prvi je korak virusne infekcije nakon čega slijedi fuzija s staničnom membranom. Stanice epitela pluća su ciljana meta virusa (6,7). Preko 79% 2019-nCoV dijeli svog slijeda genoma s koronavirusom koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom (SARS-CoV), člana podgena Sarbecovirus (Beta-CoV linija B). Na temelju dostupnih dokaza, SARS-CoV-2 mogu prenositi asimptomatski nosači, što pridonosi njegovom osnovnom reprodukcijom broju ( $R_0$ ) i povećava pandemski potencijal (8,9). Pored visokog  $R_0$  od SARS-CoV-2, današnja prijevozna sredstva i mogućnost brzog i praktičnog putovanja dodatno pospješuje njegovo globalno širenje. COVID-19 se i dalje brzo širi i postaje međunarodni problem. Preliminarna dijagnoza, na temelju početnih kliničkih značajki može pridonijeti kontroli bolesti i sprečavanju daljnjeg širenja infekcije, posebno u područjima s ograničenim pristupom uz pomoć brzih testova, metodom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) (10). Vrlo je važno imati serološke testove koji mogu otkriti ta IgG i IgM antitijela, izravno u krvi ljudi, na raspolaganju što je prije moguće (11). Ovi testovi neće moći identificirati samo one koji su trenutno zaraženi SARS-CoV-2, već i one koji su imali infekcije u prošlosti i mogu biti imuni. U kratkom roku to će biti važno, jer će omogućiti vlastima da identificiraju pojedince koji se mogu vratiti na svoja radna mjesta bez rizika da se razbole ili zaraze druge. Također će pomoći dugoročno, otkrivanjem koliko se virus proširio kroz populaciju i je li se razvio imunitet krda (mjesto populacije u kojoj ostaje nedovoljno zaraznih pojedinaca da bi virus mogao

lako naći nove domaćine), omogućujući sigurno uklanjanje pravila o socijalnoj distanci i ostanku kod kuće. Međutim, važno je naglasiti da ovi krvni testovi nisu korisni za dijagnosticiranje ranih SARS-CoV-2 infekcija, jer gore spomenutim IgM i IgG protutijelima treba vremena da se akumuliraju u sustavu zaražene osobe. Drugim riječima, RT-PCR testovi su i dalje važan dio alata za otkrivanje virusa. Bolesnici oboljeli od COVID-19 izvan Hubeija pokazali su relativno blage simptome, što ukazuje da je ozbiljnost infekcije SARS-CoV-2 promjenjiva (12). Dijagnostičkim postupcima, rendgenom pluća i CT pregledom toraksa (prsnog koša) ima visoku dijagnostičku vrijednost u procjeni COVID-19 bolesnika. Međutim, teške abnormalnosti pluća očite su na CT- u prsnog koša otprilike 10 dana nakon pojave simptoma (13). To predstavlja problem za rano utvrđivanje bolesti i intervencije kod bolesnika sa sumnjom na COVID-19, dok se potvrda bolesti u stvarnom vremenu može dobiti metodom lančane reakcije polimerazom (*Real time PCR*). Od 7. svibnja 2020. godine, bolest COVID-19 potvrđena je kod više od 3,6 milijuna ljudi širom svijeta, te je izazvala više od 250 000 smrtnih slučajeva koji su prijavljeni Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (14).

## TRANSMISIJA VIRUSA

Uloženi su naponi da se pronađe domaćin ili posrednik iz kojeg se infekcija proširila na ljude. Analiza genomske sekvence COVID-19 pokazala je 88% identiteta s dva koronavirusa slična akutnom respiratornom sindromu (SARS) sličnim šišmišima (5,6), što ukazuje da su sisavci najvjerojatnija veza između COVID-19 i ljudi. Nekoliko izvještaja sugeriralo je da je prijenos s osobe na osobu vjerojatni put za širenje infekcije COVID-19. Tome u prilog idu slučajevi koji su se dogodili unutar obitelji i među ljudima koji nisu posjetili tržnicu mokrih životinja u Wuhanu (15,16). Prijenos s osobe na osobu događa se prvenstveno izravnim kontaktom ili kapljicama širenjem kašljem ili kihanjem od zaražene jedinice. U malom istraživanju provedenom na ženama u njihovom trećem tromjesečju za koje je potvrđeno da su zaražene koronavirusom, nije bilo dokaza da postoji prijenos s majke na dijete. Međutim, sve trudnice podvrgnute su carskom

rezu, pa ostaje nejasno može li se prenošenje dogoditi tijekom vaginalnog porođaja. To je važno jer su trudne majke relativno osjetljivije na infekcije respiratornim patogenima i teškom pneumonijom (17).

## SIMPTOMI INFEKCIJE COVID-19

Simptomi infekcije COVID-19 pojavljuju se nakon razdoblja inkubacije od otprilike 5,2 dana (18). Razdoblje od pojave simptoma COVID-19 do smrti bolesnika, kretalo se u rasponu od 6 do 41 dana, s medijanom od 14 dana (19). To razdoblje ovisi o dobi bolesnika i statusu bolesnikovog imunološkog sustava. Razdoblje je bilo i kraće među bolesnicima starijima od 70 godina u usporedbi s onima mlađima od 70 godina (19). Jedinstvenim sustavnim pregledom nije utvrđena statistički značajna razlika u uobičajenim simptomima između osoba s teškom ili blagom/umjerenom infekcijom COVID-19 (20). Ključni simptomi, prijavljeni u kohortnim istraživanjima su u prvom redu vrućica koja je najčešći simptom među blagim do umjerenim slučajevima (12,20–27). Prema dva najveća istraživanja, vrućica je zabilježena u 82-87% slučajeva (21,24). Istraživanja su izvijestila da su bolesnici s blagom infekcijom imali nisku do umjerenu temperaturu ( $<39,1$  °C) (2,8,10,12,21–23,28–31). Kašalj je bio drugi najčešći simptom opažen u svim studijama (2,8,10,12,20–27). Anosmija ili gubitak mirisa, je također opisan u studijama i smatra se kako može biti snažan prediktor infekcije COVID-19. COVID RADAR istraživanje pokazuje kako je među osobama sa simptomima RT-PCR testa prevalencija anosmije bila trostruko veća (59,4%) kod pozitivnih u odnosu na negativne (19,0%) na koronavirus. Anosmija u kombinaciji s vrućicom, umorom, upornim kašljem, proljevom, bolovima u trbuhu i gubitkom apetita predviđala je infekciju specifičnošću 0,83 (95% CI 0,81-0,86) i osjetljivošću 0,55 (95% CI 0,50-0,59) (32). Model se pokazao jednako dobro u različitim dobnim i spolnim skupinama. Dispneja je bila učestalija u teškim slučajevima infekcije i doista je u nekim studijama bila oznaka teške bolesti (2,21–24,27,33,34). U sustavnom pregledu i metaanalizi (20) dispneja je bila prisutna kod 44,2% (95% CI 7,8-80,6) osoba s

teškom i 5,7% (0-10,7%) blagom infekcijom. Normalna stopa disanja češća je u blagim slučajevima (12,27).

Ostali prijavljeni simptomi uključuju glavobolju (12,21–24,33), limfopenija (2,15,19,35,36) rinoreja (23,24,27,33), gastrointestinalne tegobe (12,23,24,27,33), upala grla (22–24,27,33), i umor (2,8,12,21,24).

Većina bolesnika je imala upalu pluća s abnormalnim nalazima na CT-u prsnog koša. Komplikacije su uključivale akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), akutne srčane probleme i sekundarnu infekciju (2,27,36,37). Bolesnici su liječeni antivirusnom terapijom (oseltamivir), antibakterijskom terapijom (moksifloksacin, ceftriakson, azitromicin) i terapija glukokortikoidima (2). Liječenje nekih slučajeva inhalacijom interferona nije pokazalo klinički učinak, naprotiv, činilo se da pogoršava zdravstveno stanje bolesnika (38).

Važno je napomenuti da postoje sličnosti u simptomima između COVID-19 i betakoronavirusi ( $\beta$ -CoV ili Beta-CoV) poput vrućice, suhog kašlja i dispneje (36). Međutim, COVID-19 pokazao je neke jedinstvene kliničke značajke koje se očituju u simptomima gornjih dišnih putova poput rinoreje, kihanja i upale grla. Akumulirajući dokazi sugeriraju da podskupina bolesnika s teškim COVID-19, mogu imati sindrom citokinskih oluja (39–45). Citokinska oluja je pojava otpuštanja velike količine citokina, koja nastaje uslijed pretjeranog imunog odgovora organizma, a koji rezultira teškim upalnim promjenama. Pretjerana reakcija imunološkog sustava smatra se glavnim uzrokom zatajenja organa i smrti kod nekih bolesnika oboljelih od novog soja koronavirusa. Za sada nije jasno u kojoj je mjeri teška upala pluća kod kritično bolesnih posljedica virusa, a koliko posljedica pretjerane reakcije organizma. Kako teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) izaziva pneumoniju koja istovremeno uzrokuje akutnu ozljedu miokarda i kronično oštećenje kardiovaskularnog sustava. Stoga tijekom liječenja COVID-19 posebnu pozornost treba posvetiti i kardiovaskularnoj zaštiti. Iako u kliničkim manifestacijama COVID-19 dominiraju respiratorni simptomi, neki bolesnici imaju ozbiljna

kardiovaskularna oštećenja (36). Pored toga, neki bolesnici s osnovnim kardiovaskularnim bolestima mogu imati povećan rizik od smrti (36).

## PATOLOŠKE ZNAČAJKE COVID-19

Bolesnici zaraženi COVID-19 imali su veći broj leukocita, nenormalne respiratorne nalaze i povećane razine upalnih citokina u plazmi. Laboratorijske studije pokazale su leukopeniju s brojem leukocita  $2,91 \times 10^9$  stanica/L od kojih je 70,0% bilo neutrofila. Uz to, zabilježena je vrijednost 16,16 mg/L reaktivnog proteina u krvi koja je iznad normalnog raspona (0-10 mg/L). Uočena je i visoka brzina sedimentacije eritrocita i D-dimera (38). Uočene su značajno visoke razine citokina i hemokina u krvi kod bolesnika s infekcijom COVID-19 koji su uključivali IL1- $\beta$ , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, bazični FGF2, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , PDGFB, TNF $\alpha$  i VEGFA. Neki od težih slučajeva koji su primljeni na odjel intenzivne njege pokazali su visoku razinu protuupalnih citokina, uključujući IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  i TNF $\alpha$ , koji su validni za promicanje ozbiljnosti bolesti (36).

## MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Trenutno ne postoje specifični antivirusni lijekovi ili cjepiva protiv infekcije COVID-19 za potencijalnu terapiju oboljelih. Jedina dostupna opcija je primjena antivirusnih lijekova širokog spektra, poput nukleozidnih analoga, inhibitora HIV-proteaze koji mogu oslabiti infekciju virusom dok specifični lijek ne postane dostupan (46). Terapija postojećim antivirusnim lijekovima u Wuhanu je uključivala davanje dva puta dnevno oralnu primjenu 75 mg oseltamivira, 500 mg lopinavira, 500 mg ritonavira i intravensku primjenu 0,05 g ganciklovira u trajanju od 3-14 dana (47). Drugo istraživanje pokazalo je da su antivirusni remdesivir i klorokvin širokog spektra vrlo učinkoviti u kontroli in vitro infekcije 2019-nCoV. Ovi antivirusni spojevi korišteni su kod bolesnika sa sigurnosnim podacima s toga se može smatrati da se ovaj terapijski pristup suport u liječenju infekcija COVID-19 (48). Nadalje, postoji niz drugih spojeva koji su u razvoju. Oni uključuju spoj kliničkog kandidata EIDD-2801 koji je pokazao

visoki terapijski potencijal sezonske i pandemijske infekcije virusom gripe i to predstavlja još jedan potencijalni lijek koji treba uzeti u obzir za liječenje infekcije COVID-19 (49). Pokazalo se da je klorokin fosfat, stari lijek za liječenje malarije, ima očitu efikasnost i prihvatljivu sigurnost protiv pneumonije povezane s COVID-19 u kliničkim ispitivanjima koja su provedena u Kini (50). U Kini su se također i klorokin i hidroksiklorokin pokazali efikasni za liječenje SARS-CoV-2 (51). U skladu s tim, sve dok specifičniji terapeutici ne postanu dostupni, razumno je razmotriti antivirus šireg spektra koji pruža mogućnosti liječenja infekcije COVID-19, uključujući Lopinavir/Ritonavir, inhibitore Neuraminidaze, peptide (EK1), inhibitore sinteze RNA. Jasno je kako je nužno intenzivno provođenje kliničkih istraživanja kako bi se utvrdili novi kemoterapijski lijekovi za liječenje infekcija COVID-19. Naposljetku, važno je naglasiti da trenutno ne postoji lijek s dokazanom kliničkom djelotvornošću protiv virusa, iako se ispituje nekoliko kandidata koji bi mogli biti učinkoviti u prevenciji ili liječenju. Ono što je doista zadivljujuće jest, da je odgovor istraživačke zajednice širom svijeta na pandemiju COVID-19 bio tako snažan. Svrha ovih strategija kemijskog probira, koje se trenutno odvijaju u stotinama farmaceutskih/biotekničkih tvrtki i nekim akademskim laboratorijima, je testiranje tisuća već odobrenih FDA lijekova (kemikalija) u nadi da će pronaći jedan ili više njih koji su sposobni inhibiranja virus, bilo sprječavanjem njegovog ulaska u ciljne stanice, njegovom razmnožavanjem unutar ciljnih stanica i/ili spajanjem u virusne čestice nakon što se nađu u stanici ili nakon što se replicira. Posebno su ohrabrujući preliminarni podaci iz kliničkih ispitivanja koji su koristili antivirusni lijek remdesivir (52-54).

## KONTROLA ŠIRENJE BOLESTI COVID-19

Za kontrolu trenutne epidemije potrebne su opsežne mjere za smanjenje prijenosa COVID-19 od osobe do osobe. Posebnu pozornost i napore treba uložiti na zaštiti ili smanjenju prijenosa u osjetljivoj populaciji, uključujući starije, imunokompromirane osobe, osobe sa kroničnim bolestima i zdravstvene

djelatnike. Slučajevi rane smrti od epidemije COVID-19 dogodili su se uglavnom u starijih osoba, vjerojatno zbog slabog imunološkog sustava koji omogućava brži napredak virusne infekcije (18,19). Objavljene su smjernice za medicinsko osoblje, zdravstvene djelatnike i pojedince iz javnog zdravstva kao i za istraživače (55). Javne službe i objekti trebali bi redovito osigurati sredstva za dezinfekciju i čišćenje ruku. Fizički kontakt s mokrim i kontaminiranim predmetima treba uzeti u obzir u postupanju s virusom, posebno uzorci fekalija i urina koji mogu potencijalno služiti kao alternativni put prenošenja (56,57). Većina zemalja provele su glavne mjere prevencije i kontrole, uključujući smanjenje mogućnosti putovanja, kako bi kontroliralo daljnje širenje virusa (15). Epidemiološke promjene infekcije COVID-19 treba se pratiti uzimajući u obzir potencijalne načine prijenosa i subkliničkih infekcija. I dalje ostaje znatan broj pitanja koja je potrebno riješiti. Oni uključuju, ali nisu ograničeni na, detalje o tome tko je i koliko njih testirao, koliki je udio istih pozitivan i ostaje li taj postotak konstantan ili promjenljiv. Do sada je zabilježeno vrlo malo pedijatrijskih slučajeva; je li to zbog nedostatka ispitivanja ili istinskog nedostatka infekcije/osjetljivosti? Od dosad testiranih, koliko ih je razvilo tešku bolest, a koliko ih je pozitivno, ali nisu pokazali klinički znak bolesti? Postoji nekoliko osnovnih pitanja koja će pružiti okvir za primjenu konkretnijih i detaljnijih mjera javnog zdravstva.

## OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Dokaza je još uvijek jako malo. Većina je studija imala kratka razdoblja promatranja, male veličine uzorka i provedena su u jednoj geografskoj regiji, što znači da se rezultati ne mogu odmah generalizirati. Većina studija provedena je u bolničkim uvjetima.

## LITERATURA

1. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;
3. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];18(3):123–123. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-0332-0>
4. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 9];579(7798):270–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10224):565–74.
6. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];94(7). Available from: <https://jvi.asm.org/content/94/7/e00127-20>
7. Jaimes JA, Millet JK, Stout AE, André NM, Whitaker GR. A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses. *Viruses* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];12(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019228/>
8. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];395(10223):514–23. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/abstract)
9. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];20(4):410–1. Available from: <https://www.thelancet.com/jour->

- nals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30114-6/abstract
10. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924.
  11. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 15];1–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0913-5>
  12. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
  13. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020;200370.
  14. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report -108. May 7, 2020 [Internet]. World Health Organization; p. 1–17. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507-covid-19-sitrep-108.pdf?sfvrsn=44cc8ed8\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507-covid-19-sitrep-108.pdf?sfvrsn=44cc8ed8_2)
  15. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];201(4):P7–8. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.2014P7>
  16. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];25(3):2000044. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
  17. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];395(10226):809–15. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanct/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanct/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/abstract)
  18. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];382:1199–207. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>
  19. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];92(4):441–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25689>
  20. Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];2020.03.17.20037572. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1>
  21. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];80(4):401–6. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30101-8/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30101-8/abstract)
  22. Xu Y-H, Dong J-H, An W-M, Lv X-Y, Yin X-P, Zhang J-Z, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];80(4):394–400. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30100-6/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30100-6/abstract)
  23. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];80(4):388–93. Available

- from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30099-2/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30099-2/abstract)
24. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];80(5):e1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102530/>
  25. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];214(5):1072–7. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.22976>
  26. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020 Mar 15 [cited 2020 May 11];16(10):1698–707. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098032/>
  27. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 9];323(15):1488–94. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>
  28. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany [Internet]. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468>
  29. Ji L-N, Chao S, Wang Y-J, Li X-J, Mu X-D, Lin M-G, et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00356-2>
  30. Arashiro T, Furukawa K, Nakamura A. COVID-19 in 2 Persons with Mild Upper Respiratory Tract Symptoms on a Cruise Ship, Japan. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];26(6). Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0452\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0452_article)
  31. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];382:929–36. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001191>
  32. Menni C, Valdes A, Freydin MB, Ganesh S, Moustafa JE-S, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];2020.04.05.20048421. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20048421v1>
  33. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];ciaa199. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa199/5766408>
  34. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam [Internet]. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001272>
  35. Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 11];133(9):1015–1024. Available from: [https://journals.lww.com/cmj/FullText/2020/05050/Identification\\_of\\_a\\_novel\\_coronavirus\\_causing.3.aspx](https://journals.lww.com/cmj/FullText/2020/05050/Identification_of_a_novel_coronavirus_causing.3.aspx)

36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 9];395(10223):497–506. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)
37. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Cruz CSD, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 9];323(11):1092–3. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761043>
38. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];295(1):18–18. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200236>
39. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];395(10229):1033–4. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/abstract)
40. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300657>
41. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8]; Available from: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
42. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];7(1):11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
43. Chen C, Zhang X, Ju Z, He W. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin J Burns* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];36(0):E005–E005. Available from: <https://europepmc.org/article/med/32114747>
44. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];214:108393. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620301984>
45. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306>
46. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69–71.
47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];395(10223):507–13. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/abstract)
48. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];30(3):269–71. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
49. Toots M, Yoon J-J, Cox RM, Hart M, Sticher ZM, Makhssous N, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance



- barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 11];11(515). Available from: <https://stm.sciencemag.org/content/11/515/eaax5866>
50. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–3.
51. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/>
52. Yang K. What do we know about remdesivir drug interactions? *Clin Transl Sci*. 2020;
53. Anastasiou IA, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Tsilingiris D, Tentolouris N. In vitro data of current therapies for SARS-CoV-2. *Curr Med Chem*. 2020;
54. Nejadi Babadaei MM, Hasan A, Vahdani Y, Haj Bloukh S, Sharifi M, Kachooei E, et al. Development of Remdesivir Repositioning as a Nucleotide Analog Against COVID-19 RNA Dependent RNA Polymerase. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1–12.
55. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];7(1):4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
56. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep;13(9):752–61.
57. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1986–94.

## **ABSTRACT**

According to data, the outbreak of the coronavirus (COVID-19) in 2019, caused by the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2) caused more than 250,000 deaths and infected more than 3,6 million people worldwide. Measures that are known and accessible have been taken to reduce the spread of the COVID-19 infection from one person to another in order to control the virus and prevent its transmission. It was emphasized numerous times that special attention should be given to defence or reduction of transmission among the vulnerable population including people with chronic illnesses, immunocompromised individuals, children, healthcare professionals and elderly people. As a response to the rapid increase of publications on the current outbreak of this disease we know little about, the aim of this article is to present a comprehensive review of previously published relevant studies.

*Key words:* COVID-19, coronavirus, treatment, transmission, symptoms

Osoba za korespondenciju

Ivona Ljevak,

Kontakt mob: +387 63 457 324;

e-mail: ivona.ljevak@fzs.sum.ba